Aus der Medizinischen und Nervenklinik der Universität Würzburg
(Vorstand: Professor Dr. E. Grafe)

Experimentelle Pankreatitis und Pankreasnekrose

Übersicht über das Schrifttum und Mitteilung eigener Versuche

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
zur
Erlangung der Doktorwürde

vorgelegt von

Calliope P. Poulikakos (geb. Aslanis)
aus Athen

1938

Druckerei und Verlag wissenschaftlicher Werke Konrad Triltsch
Würzburg-Aumühle

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg.

Referent:
Dozent Dr. H. Horster.

Korreferent:
Professor Dr. E. Grafe.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

ΕΙΣ ΤΗΝ ΙΕΡΑΝ ΜΝΗΜΗΝ
τοῦ προσφιλοῦς μου Πάππου
ΓΕΩΡΓΙΟΥ ΒΟΪΛΑ
καὶ τοῦ Δωρητοῦ
ΙΩΑΝΝΟΥ ΚΟΝΤΟΛΕΟΝΤΟΣ
ἀφιεροῦται εὐγνωμόνως

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0093

Versuche, Pankreatitis auf experimentellem Wege zu erzeugen, wurden schon von Cl. Bernard (11) inauguriert.

Zahlreiche Theorien wurden geäußert und entsprechende Versuche wurden und werden ausgeführt, um die Pathogenese der akuten Pankreatitis zu klären.

Man hat experimentell auf verschiedenen Wegen: durch Stauung des Pankreassekretes, durch Injektion der verschiedensten Substanzen in den Duktus pankreaticus oder in Blutgefäße des Pankreas, durch anaphylaktische Reaktionen, durch Manipulationen an den Nerven bei Tieren das Krankheitsbild zu erzeugen versucht.

Von den injizierten Substanzen sind diejenigen besonders interessant, welche im Organismus selbst vorkommen.

Die Stauung des Sekretes durch einfache Unterbindung des Duktus pankreaticus scheint keine besondere Rolle zu spielen, wenn nicht andere Faktoren mitwirken. Die Unterbindung aller Gänge beim Hungertier wird ziemlich gut vertragen. Chronische Veränderungen können zwar vorkommen, aber es tritt keine akute Fermentnekrose ein, während die Unterbindung des Duktus bei Tieren auf der Höhe der Verdauung zu schwerer Fettnekrose führen kann [Hess (37)]. Eppinger (23) hat experimentell gezeigt, daß die Stauung des Pankreassekretes erst dann eine Rolle spielt, wenn das Sekret im Pankreas aktiviert wird. Als aktivierende Substanzen injizierte er Galle, Enterokinase, Milzvenenblut und gewöhnliches Blut ins Pankreasgewebe selbst. In den sogenannten multiplen Fettnekrosen sieht er „gleichsam Infarkte, entstanden durch wahrscheinlich auf dem Wege der Lymphbahnen verschleppte Pankreastrümmer, die bereits aktiviertes Pankreasferment mit sich tragen".

Auch Seidel (76) kam zu der Überzeugung, daß die einfache Stauung des Pankreassekretes keine wesentliche Rolle beim Zustandekommen einer Pankreatitis spiele. Erst die Umwandlung des Trypsinogens in Trypsin infolge des Eindringens schädlicher Noxen ins Gangsystem sei entscheidend. Solches Material könne vom Gallengangsystem wie auch vom Duodenum her ins Pankreas eindringen. Sämtliche Bestandteile der Galle und des Duodenalinhaltes wie z. B. Bakterien, Galle, Fette und Fettsäuren, Öle, Seifen, nicht neutralisierter Magensaft etc. können eine akute Pankreasnekrose veranlassen, wie durch Versuche von Guleke (33, 34), v. Bergmann (8, 9), Seidel (76), Tower (81), Lucia und Torella (57) und anderen gezeigt wurden. Alle diese Autoren haben nicht ins Pankreasgewebe wie Eppinger (23), sondern in den Duktus pankreaticus injiziert.

Die Wirkung des nicht neutralisierten Magensaftes beweisen ein von Pop, Nitzesku und Iamanti (66) beobachteter Fall von Pankreatitis nach Salzsäurevergiftung sowie Versuche derselben Autoren mit Injektion von Salzsäure ins Duodenum, ferner die Experimente von Hlava (43), der ebenfalls Magensaft und 2—6‰ HCL ins Pankreasgewebe injizierte, sowie Untersuchungen von Hildebrand (42), der dasselbe Resultat nur mit 1% HCL erzielen konnte, die er nicht ins Pankreasgewebe sondern in den Duktus pankreaticus injizierte mit nachfolgender Unterbindung desselben.

Guleke (33, 34) konnte nach Blutinjektion in den Duktus pankreaticus nichts Besonderes beobachten. Durch Einspritzung von Öl in den Duktus pankreaticus sowie in die Arteria pankreatica konnte er die schwersten Nekrosen, meist Totalnekrosen hervorrufen. Begleiterscheinungen waren immer Fettnekrosen. Er führt den Tod bei akuter Pankreasnekrose auf „Trypsinvergiftung“ zurück. Er konnte in Mitarbeit mit v. Bergmann (8) zeigen, daß die akute tödliche Vergiftung, an der viele Versuchstiere mit akuter Pankreatitis und Pankreasapoplexie zugrunde gingen, vom Pankreas selbst herrührte. Es sei eine echte „Autointoxikation“ [v. Bergmann (8)]. Ihre Versuche bestanden 1. in Implantierung von normalem bzw. krankem Pankreas ins Versuchstier selbst; 2. Durchtrennung des Duktus pankreaticus (Fließen des Sekretes in die Bauchhöhle) und 3. Injektion von Trypsin „Grübler“ in die Bauchhöhle. Nach den Verfassern findet sich die giftige Noxe im frischen gesunden wie im kranken Pankreas, im Sekret und auch im käuflichen Trypsin „Grübler“. Es gelang sogar den Autoren,

durch Vorbehandlung mit steigenden Dosen Trypsins die Versuchstiere zu „immunisieren“ gegen den schädlichen Einfluß einer nachfolgenden Trypsininjektion.

Wichtig ist die Beobachtung von v. Bergmann (8) und Guleke (33, 34), mit der auch die Feststellungen von Hess (39, 40), Eppinger (23), Trinkas (82) übereinstimmen, daß für die Schwere des Krankheitsbildes der Funktionszustand der Drüse zur Zeit des Experimentes verantwortlich ist. Die schwersten Erscheinungen traten auf der Höhe der Verdauung auf.

Trinkas (82) beobachtete nach Galleinjektion in die Arteria pankreatica eine nekrotisierende (Blutungen und Nekrosen) Wirkung der Galle. Für die Schwere der Störung war der augenblickliche Funktionszustand des Pankreas von Bedeutung. An diese Feststellung schließen sich sowohl die von Guleke (33) beobachtete Blutungsneigung ins Pankreasgewebe nach Injektion von Galle in den Duktus pankreaticus wie auch der Befund von Rewbridge (70) an: Fettgewebsnekrosen infolge galliger Peritonitis. Seine Experimente bestanden in Eröffnung der Gallenblase mit Abfluß der Galle ins Peritoneum, oder Injektion von Gallensalzlösung ins Peritoneum.

Dieser Forscher nimmt an, daß infolge einer durch die Gallensalzlösung bedingten Permeabilitätsveränderung des Pankreas die Pankreasenzyme ins Fettgewebe übertreten können.

Alle oben erwähnten Meinungen und Versuche setzen das Eindringen des Darmsaftes oder der Galle mitsamt ihren Bestandteilen durch den Duktus pankreaticus ins Pankreas voraus. (Bei den Versuchen Injektion in den Duktus pankreaticus). Ist dies aber im physiologischen Zustande und beim lebenden Menschen überhaupt möglich?

Bei der Ausführung einer Choledochographie hat man oft einen Rückfluß der injizierten Flüssigkeit (Lipiodol, Tenebryl) vom Gallengang in den Duktus pankreaticus beobachtet, der aber nur wenige Sekunden dauerte.

Es scheint, daß infolge eines erhöhten Druckes in den Gallengängen ein reflektorischer Spasmus des Sphinkter Odii einsetzen kann mit anschließendem Rückfluß der Galle in den Duktus pankreaticus unter der Voraussetzung, daß die beiden Dukti eine gemeinsame Mündung ins Duodenum haben.

Der Rückfluß des Darmsaftes in den Duktus pankreaticus scheint sogar nach heftigen Bemühungen, wie z. B. nach Erbrechen etc.

unwahrscheinlich. Seltene pathologische Befunde haben diese Möglichkeit immerhin bewiesen: Man hat bei hämorrhagischer Pankreatitis Ascariden gefunden, die vom Duodenum in den Duktus pankreaticus hineinreichten und dem Darmsaft den Weg zum Pankreas bahnten.

Entsprechende Versuche hat Carnot (17) vorgenommen, bei denen er analog den Würmern Fäden benutzte. Er erzeugte auf diese Weise eine schwere hämorrhagische Pankreatitis und nahm an, daß der Faden vom Darm her ins Pankreas den Transport der erforderlichen Kinase zur Aktivierung des Trypsins vermittelt habe.

Auch dem autonomen Nervensystem, welches bekanntlich Beziehungen zur Sekretion des Pankreas hat, wurde ein Einfluß bei der Entstehung der akuten Pankreatitis zugeschrieben.

Mit vielen anderen Autoren führte auch Linhardt (56) die Krankheit auf eine Dysharmonie zwischen Vagus und Sympathicus zurück.

Kusunoki (52) hat bewiesen, daß Splanchnotomie bei geeigneter Versuchsanordnung (experimentelle Untersuchungen an Hunden: Injektion in den Duktus pankreaticus von Bakterienaufschwemmungen oder infizierter Galle und Gangunterbindung mit anschließender Splanchnotomie bzw. Vagotomie oder gleichzeitiger Durchtrennung beider Nerven) die schwerste akute Pankreatitis erzeugt. Hierbei wirken vermutlich die entstehende Hyperämie und eine Zunahme der Sekretionstätigkeit des Pankreas mit rasch verlaufender Selbstverdauung mit. Vagotomie hatte dagegen keinen Einfluß. Totale Entnervung verursachte milderen Verlauf der Entzündung.

Eine weitere Klärung der Pathogenese einer hämorrhagischen Pankreatitis brachten Untersuchungen von Rosenbach (73) und von Rich und Duff (71).

Rosenbach (73) beweist durch seine Experimente (Aufträufeln von 10—20% Trypsin auf die Froschzunge) die vasodilatatorische Wirkung des Trypsins. Die Wirkung des Trypsins ruft Ernährungsstörungen in den Gefäßwandzellen hervor und liefert sie der verdauenden Wirkung aus. Wahrscheinlich vereint es vasodilatatorische und digestive Wirkung in einem chemischen Komplex.

Rich und Duff (71) führen ebenfalls die Entstehung der hämorrhagischen Pankreatitis auf eine Verletzung und Nekrose zurück, die durch Einwirkung des Trypsins auf die Gefäßwände her-

vorgerufen werden. — Gleiche Veränderungen werden experimentell in anderen Gefäßen des Körpers durch Injektion von reinem Trypsin oder Pankreassaft erzeugt. — Das Freiwerden von Pankreassaft erfolgt nach Zerreißen der Läppchen infolge gesteigerten Sekretionsdruckes, der sich im Verlaufe einer großen Mahlzeit oder nach Alkoholaufnahme entwickeln kann.

Während die vorerwähnten Autoren die Aktivierung des Trypsins ins Pakreas selbst verlegen, ist Popper (67, 68) der Ansicht, daß dies nur selten der Fall sei. Er glaubt, daß meistens die Aktivierung in den Gallenwegen einsetze [Abflußstörungen an der Papille-(Steine)], um dann rückläufig auf das Pankreas überzugreifen. Er ging hierbei von der Tatsache aus, daß bei den meisten Pankreaserkrankungen ein Einfließen von Pankreassaft in die Gallenwege sich nachweisen läßt.

Pankreatitis eine primäre Thrombose der Pankreasvenen an. Le-

Nach diesem Autor haben die Pankreatitis und die perforationslose gallige Peritonitis dieselben pathogenetischen Voraussetzungen, nämlich eine Stauung in den Gallengängen.

Wie sich aus dem bisher Gesagten ergibt, schreiben die meisten Autoren dem Trypsin die entscheidenste Rolle an der Entstehung der Krankheit zu.

Hess (40 und Baló (6) denken vor allem an die Lipase. Hess konnte die Trypsinwirkung [Guleke — v. Bergmann (8)] nicht nachweisen. Er lehnt die Immunisierung durch Vorbehandlung mit Trypsin ab. Nach ihm ist wesentlich das Steapsin, das nicht aktiviert werden braucht. Das wichtigste Symptom sei die Fettgewebsnekrose. Die Entstehung der akuten Pankreatitis infolge Steinbildung ist ihm am wahrscheinlichsten.

Baló (6) gründet seine Meinung, daß die Lipasewirkung den Ausgangspunkt der Störung bilde, auf die Beobachtung, daß die Nekrose des Pankreas in erster Linie bei fettreichen Menschen und Tieren auftritt und daß von den Pankreasfermenten die Lipase am stärksten vermehrt ist. (Beobachtungen an gemästeten Schweinen und menschlichen Todesfällen). Vasculäre Prozesse spielen nach ihm eine untergeordnete Rolle.

Zwischen beiden Extremen stehen die Meinungen von Hildebrand (41, 42) und Rich und Duff (71), die sowohl dem Steapsin wie dem Trypsin in der Entstehung der Krankheit eine wesentliche Rolle zusprechen.

Rich und Duff (71) erklären die Hämorrhagie und Fettnekrose in folgender Weise: wenn der infolge Zerreißung der Läppchen in

das Bindegewebe austretende Saft reich an tryptischen Fermenten ist und in Berührung mit Gefäßen kommt, wird deren Wand zerstört. Es entwickeln sich die Hämorrhagien. Sind keine Gefäße in der Nachbarschaft oder entwickelt das Sekret wenig tryptische Kraft, so tritt eine Fettnekrose ein, hervorgerufen durch die Lipase des Saftes.

Neben den Autoren, welche die Verletzung der Gefäße auf eine Trypsinwirkung zurückführen, sprechen andere primären Gefäßerkrankungen eine selbständige Wirkung zu.

Gilbert und Chabrol (18) nehmen als Ursache der akuten Pankreatitis eine primäre Thrombose der Pankreasvenen an. Lepine (54) führt die Entstehung der Krankheit auf eine chronische Arteriitis oder eine arterielle Embolie zurück. Es ist ihm gelungen, durch Injektion von pulvis lykopodii in die Pankreasarterien die Krankheit hervorzurufen.

Brocq und Varangot (16) haben seine Experimente nachgemacht durch Injektion von in Glyzerin verteiltem Zinkpulver in Arterien und Venen des Pankreas. Das Resultat waren immer schwerste Hämorrhagien und Nekrosen.

Der Einfluß akuter Infektionen in der Ätiologie der Pankreaserkrankungen ist wenig geklärt.

Es ist anzunehmen, daß eine Infektion des Pankreas auf zwei Weisen entstehen kann; metastatisch von der Blutbahn bzw. den Lymphwegen aus und ascendierend vom Darm her durch die Ausführungsgänge aufwärts.

Abrami, Richet und Saint Girons (1) verfütterten pathogene Bakterien am Versuchstiere. Sie fanden aber nie eine Verschleppung der Keime ins Pankreas.

Cl. Bernard (11), Flexner (25), Lazarus (53) Körte (49, 50, 51) und anderen ist es gelungen, experimentell eitrige Entzündungen, Nekrosen und Hämorrhagien zu erzeugen durch Injektion von Bakterien in den Duktus pankreaticus oder ins Pankreas selbst, ohne vorher das Pankreas besonders zu präparieren.

Diese Versuche entfernen sich nach der Meinung Mayer's (60) zu sehr durch ihren ungewöhnlichen Mechanismus (Injektionen von großen Mengen von Bakterien) von den natürlichen Verhältnissen einer Infektion. Um sich dem natürlichen Vorgang möglichst anzupassen, hat Mayer folgende Versuche vorgenommen: er hat das Gänge, Injektion von entzündungserregenden Substanzen in den Gang, Zerstörung der Nerven) und dann den Tieren (Hunden, Ka- Pankreas auf verschiedene Weise geschädigt (Unterbindung der tion von Bakterien in den Duktus pankreaticus oder ins Pankreas

nichen) Brei mit leicht erkennbaren Bakterien (Streptokokken, Pyocyaneus) verfüttert. Die gleichen Versuche wurden an hungernden Tieren und bei Tieren unmittelbar nach der Fütterung angestellt. Zunächst konnte er die Versuche von Hess (40) bestätigen, daß die Unterbindung aller Gänge auf der Höhe der Verdauung zu Fettnekrosen führen kann. Er hat aber auch beobachtet, daß überall dort, wo es zur Fettnekrose kam, auch Bakterien in die Drüse eingedrungen waren. Mayer nahm an, daß dort, wo es zur Fettnekrose kommt, die Bakterizidie des Pankreasgewebes aufgehoben sei. Die Bakterien seien keineswegs Ursache der Nekrose. Diese entstehe vielmehr fermentativ. Der gemeinsame Anlaß für die Herabsetzung der Bakterizidie und für die Fettnekrose sei die Stauung. Um die ascendierende Infektion des Pankreas zu studieren, hat er weitere Versuche an hungernden Tieren angestellt. Es ist ihm gelungen, nach Fütterung mit Bakterienbrei eine Infektion der Drüse zu erzeugen. (Es fanden sich allerdings auch andere als die verfütterten Bakterien im Pankreasgewebe!) Aber nur durch Kombination einer Stauung des Saftes mit einer Verminderung der Resorptionskraft der Drüse, welche er durch Quetschung, Entnervung etc. erzielte. Weder einfache Stauung (weil die Drüse eine sehr hohe Resorptionskraft besitzt) [Lazarus (53)] noch alleinige Schädigung der Drüse sind imstande, eine ascendierende Infektion zu begünstigen.

Durch die Experimente Mayer's wurde gezeigt, daß Stauung und verschlechterte Resorption einerseits zu Fettnekrose, andererseits zur primären bakteriellen Infektion des Pankreas führen können.

Mayer beschäftigte sich mit der Infektion des Pankreas vom Darm aus, während Körte (49, 50, 51), Seidel (76) und andere der von den Gallenwegen ausgehenden Infektion größere Bedeutung zusprachen. In beiden Fällen muß aber das Pankreas primär geschädigt sein.

Weiter hat Mayer durch intravenöse Injektion von Typhusbazillen und B. Pyocyaneus festgestellt, daß auch eine hämatogene metastatische Infektion des Pankreas möglich ist unter der Voraussetzung einer primären Schädigung der Drüse mit Herabsetzung ihrer Bakterizidie.

Nach Beobachtungen des gleichen Autors kann eine verminderte Widerstandsfähigkeit des gesamten Organismus infolge einer akuten oder chronischen Krankheit zu einer lokalen Herabsetzung der Resistenz des Pankreas beitragen.

Zusammenfassung: Aus dieser Übersicht des Schrifttums geht hervor, daß die Pathogenese der akuten hämorrhagischen Pankreatitis oder der Pankreasnekrose noch keineswegs eindeutig geklärt ist. Stauung in den Pankreas-Gallengängen, Aktivierung des Trypsins in und außerhalb des Pankreas durch verschiedene Substanzen (Galle), Einwirkung der Lipase, Gefäßwandveränderungen, Störungen von seiten des autonomen Nervensystems, Infektionen wurden einzeln oder kombiniert als Entstehungsursache herangezogen. Es scheint jedoch, daß dem Trypsin eine besondere Bedeutung zukommt, zumal bekannt ist, daß die Krankheit am leichtesten auf der Höhe der Verdauung auftritt bzw. sich experimentell erzeugen läßt.

Neuzeitlich hat man versucht, die Entstehung der akuten hämorrhagischen Pankreatitis auf einen allergischen Mechanismus zurückzuführen.

Seitdem v. Pirquet (64) den Begriff der Allergie prägte und in der folgenden Zeit die immunbiologischen Grundlagen geschaffen wurden, hat auch die Klinik mit Erfolg versucht, sich diese Erkenntnisse zu Nutze zu machen. Insbesondere verdanken wir Doerr (21, 22) den Versuch klarer Begriffsbestimmungen.

In jüngster Zeit hat Berger (7), ein Schüler Doerr's, ein nützliches Schema aufgestellt. Dieses beruht auf der Anschauung, daß alle diejenigen Vorgänge und Erscheinungen als allergische zu bezeichnen sind, bei denen Antigen-Antikörperreaktionen mitbeteiligt sind:

Allergie = Antikörperdiathese		
Allergische Immunitäten	Allergische Krankheiten	Allergische Serumreaktion

Man unterscheidet somit in der Klinik als allergische Erscheinungen einerseits Immunitätsreaktionen, andererseits meist für diagnostische Zwecke benutzte Antigen-Antikörperreaktionen und fernerhin die allergischen Erkrankungen. Bei diesen steht teils ihre allergische Natur im Vordergrund, teils sind allergische Reaktionen anderen Symptomen koordiniert oder erst sekundäre Folgeerscheinungen. Außerdem ist zu bedenken, daß viele Infektionskrankheiten (Tuberkulose!) eine allergisierende Wirkung ausüben.

Als Parallergie bezeichnen Moro und Keller (61, 62, 63, 47) die Erscheinung, daß nach Vorbehandlung oder Erkrankung eines Organismus eine Reaktionsänderung nicht nur spezifischen sondern auch unspezifischen Reizstoffen belebter oder unbelebter Natur gegenüber eintritt.

Als Synallergie deuten Bessau (12) und Pohl (65) die Tatsache, daß eine biologische Verwandtschaft gewisser Antigene untereinander (z. B. Tuberkelbazillus — Diphtheriebazilus) bei Vorbehandlung eines Organismus mit einem dieser Antigene auch zu einer Überempfindlichkeit gegenüber dem verwandten Antigen führt.

Der Begriff der Antigen-Antikörperreaktion ist zum Kernpunkt des gesamten Allergieproblems geworden. Der Anaphylaxieversuch wurde zum Modellversuch der Allergielehre: bei einem durch aktive oder passive Sensibilisierung erzielten anaphylaktischen Zustand führt die intravenöse Injektion gleichen Antigens zur anaphylaktischen Reaktion.

Je nach dem Ort des Zusammentreffens des Antigens mit dem Antikörper (Antigen-Antikörperreaktion) kann es zur symptomarmen Reaktion (in der Blutbahn) oder zum Shock bzw. allergischen Entzündung und allergischen Krankheitserscheinungen (im Gewebe) kommen.

Vorbedingung für die Bezeichnung eines krankhaften Vorganges als „allergisch" ist das Vorhandensein bestimmter durch Doerr (21) aufgestellter Merkmale: 1. Die Abweichung von der Norm (der Normalmensch reagiert auf Allergene überhaupt nicht — Normergie — während bei dem Allergiker Krankheitserscheinungen eintreten). 2. Die Unabhängigkeit allergischer Erscheinungen von der Art des Antigens. So z. B. können einerseits verschiedene Antigene dasselbe Krankheitsbild auslösen, andererseits können verschiedene Krankheitsbilder vom gleichen Antigen hervorgerufen werden. Für die Form der allergischen Erscheinungen ist von entscheidender Bedeutung der Ort der Auslösung der Reaktion und 3. als drittes Merkmal der Allergie kommt die schon von Pirquet (64) geäußerte Spezifität hinzu.

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen wurden unternommen, die mögliche allergische Ursache verschiedenster System- oder Organerkrankungen zu beweisen [Nephritis (38, 46, 58, 59, 55 83, 84), Appendicitis (44, 45), Rheumatismus und viele andere s. Berger (7)]. Auch am Pankreas wurden diesbezügliche Versuche unternommen. Das klassische Arthusphänomen bildete den Ausgangspunkt für die jeweilige Versuchsanordnung.

Couvelaire und Bergeton (19) haben 1933 zeigen können, daß eine experimentelle, oedematöse und hämorrhagische Pankreatitis durch lokale Anaphylaxie hervorgerufen werden kann. Die Untersuchungen wurden an Hunden auf der Höhe der Verdauung in Lokalanästhesie oder in Narkose vorgenommen. Die Tiere wurden mit Pferdeserum teils durch Injektion in eine Vene der Peripherie teils „lokal"(?) durch Injektion in die Vena pankreatico-duodenalis sensibilisiert. Die Erfolgsinjektion wurde nach 23 Tagen in die Vena pankreatico-duodenalis (Unterbindung der Vene an der Injektionsstelle) oder in die Vena pankreatico-duodenalis

und zugleich ins Pankreas selbst vorgenommen. Das Ergebnis bestand in Pankreasblutungen, Fettgewebsnekrosen und serösem Exsudat in der Bauchhöhle.

Dieselben Experimente wurden 1935 von Couvelaire und Gregoire (20) wiederholt mit gleichem Ergebnis.

Weitere diesbezügliche Versuche auf anaphylaktischem Gebiet sind von Schweizer (75) und Silvestrie (80) ausgeführt worden, denen es gelang, durch mehrmalige Einspritzung von artfremdem Eiweiß Veränderungen am Pankreas wie bei akuter Pankreatitis zu erzeugen.

Ein Fall von Rogers (72) betrifft einen Alkoholiker mit akuter hämorrhagischer Pankreasnekrose. Die mikroskopische Untersuchung ergab Veränderungen am Mesenchym (Bindegewebe und Gefäße). Da einerseits keine rheumatische Ätiologie zu finden war und andererseits der Patient ein Alkoholiker war, reiht Verfasser den Fall in die Reihe der allergischen Entzündungen des Mesenchyms ein und nimmt den Alkohol als Agens der allergischen Sensibilisierung an (?).

Will man diese Versuchsergebnisse auf die klinische Beobachtung übertragen, so entstehen gewisse Schwierigkeiten. Nimmt man nämlich an, daß der Organismus von einer Herdinfektion her (Angina, Appendicitis, Cholecystitis etc.) sensibilisiert ist, so bleibt noch unklar, warum bei einem Einbruch des auslösenden Antigens in Blut- oder Lymphbahn die Antigen-Antikörperreaktion (allergische Reaktion) ausgerechnet im Pankreas zustande kommen soll. Es besteht eventuell die Möglichkeit, daß ein wirksames Antigen ascendierend durch den Pankreasgang in die Drüse gelangt und vom Gang aus wirksam wird (sensibilisierend wie auch auslösend).

Die Organlokalisierung einer allergischen Erkrankung ist eine wichtige Teilfrage des Allergieproblems. [Siehe Knepper (48) sowie Horster (45)]. Psychogene Einflüsse, hormonale und vegetative Momente, lokale Durchblutungsstörungen verschiedenster Ursache können bei der „Organwahl" mitbestimmend sein. Sehr häufig kommen primäre, lokale Infektionen in Betracht. v. Bergmann (10) betont den engen Zusammenhang zwischen Gallenblasenerkrankungen und Pankreatitis. Das Pankreas könne sekundär betroffen werden über seine Ausführungsgänge unter Entstehung einer leichtesten „Pankreatitis" bis zur schwersten Nekrose durch Pankreasautodigestion. Die Gallenblase erkranke 1. ascendierend durch die Gallenwege (vom Darm: B. Coli, B. enteritidis etc.) aber auch durch Eindringen von Pankreassaft, 2. descen-

dierend von der Leber her (Bakteriämie) und 3. hämatogen durch zirkulierende Bakterien oder 4. durch Aufflackerung avirulenter Bakteriennester in der Gallenblasenwand (alte Entzündung). Die latente Entzündung (Entzündungsbereitschaft - Sensibilisierung) könne durch eine unspezifische Allgemeinreaktion des Organismus reaktiviert werden, z. B. eine Streptokokkenangina oder eine „Fokalinfektion" oder nach einer Pneumonie, aber auch bei einer sterilen Fieberreaktion. Es handele sich um eine Umstimmung durch körpereigene Eiweißzerfallsprodukte.

Bei den zahlreichen klinischen Beobachtungen über die Beziehungen einer primären Herdinfektion (chronische Tonsillitis, Zahngranulome etc.) oder Allgemeinreaktion zum Zustandekommen akuter Entzündungen an entfernten Organen (Appendix, Gallenblase) wird man aber nicht nur berücksichtigen müssen, daß Allergene (sensibilisierende Gifte), sondern daß auch primäre toxische Stoffe (Toxine = Toxoplasmine) oder auch pathogene Bakterien Fernwirkungen ausüben können. Mitteilungen von Sanarelli (74), Shwartzman (77, 78, 79), Hanger (35, 36, 37) und mehreren anderen Autoren (2—5, 13, 14, 15, 24, 26—32) rechtfertigen vorstehende Vermutungen.

Als Shwartzman-Phänomen (besser Sanarelli-Shwartzman-Hanger-Phänomen = S. S. H. Phänomen) bezeichnet man die Tatsache, daß an einer mit Bakterienkulturfiltrat vorbehandelten Stelle eines Kaninchens eine mehr oder weniger starke hämorrhagische Nekrose in Erscheinung tritt, wenn dem Tier einige Stunden nach der Vorbehandlung wenige ccm des gleichen oder eines anderen Kulturfiltrates intravenös reinjiziert werden.

Dieser Grundversuch kann nach verschiedenen Richtungen hin mit dem gleichen Ergebnis umgestaltet werden. Es zeigte sich auch, daß ein lokales Arthusphänomen wie auch eine lokale Bakterieninfektion von der Blutbahn aus durch Kulturfiltrat ebenfalls bis zu schweren hämorrhagischen Nekrosen verstärkt werden können. Über erfolgreiche Übertragungen dieser Versuche auf den Wurmfortsatz des Kaninchens berichteten Horster und Müller (44) und Horster (45).

Experimenteller Teil.

In der vorliegenden Arbeit sollte versucht werden, ob eine hämorrhagische Pankreatitis durch Bakterienkulturfiltrat von der Blutbahn aus zu erzielen wäre.

Methodik.

Wenn das intravenös injizierte Filtrat in erster Linie am Pankreas zur Auswirkung kommen sollte, mußten gewisse Vorbedingungen an der Bauchspeicheldrüse selbst geschaffen werden.

Das geschah in folgender Weise:

1. Durch Unterbindung des Duktus pankreaticus.
2. Durch Injektion von Bakterienkulturfiltrat in den Duktus pankreaticus.
3. Durch Erzeugung einer allergischen Reaktion im Pankreas.

Zur Sensibilisierung wurden Kaninchen mit 3—4maliger subcutanen Injektion von je 2 ccm abgelagertem, inaktivierten Schweineserum sensibilisiert.

Prüfung der erfolgten Sensibilisierung mittels intrakutanem Test mit je 0,1 ccm Schweineserum.

Bei deutlicher Hautreaktion (Ödem evtl. Hämorrhagie) erschienen die Tiere geeignet zur Operation (Versuch).

Operationstechnik: Nach 24stündigem Hungern Operation in Pernoktonnarkose, 1,0—1,5 ccm intravenös je nach Gewicht.

Eröffnung der Bauchhöhle im Medianschnitt von 8—10 cm Länge. Dickdarm wird vor die Bauchhöhle gelagert und in sterile, kochsalzdurchtränkte, warme Tücher eingepakt. Hervorziehen der das Pankreas einschließenden Darmschlinge, Aufsuchen der Mündung des Pankreashauptganges (etwa 40 cm von der Papilla Vateri entfernt). Unterbindung des Ganges dicht an der Einmündung in den Darm mittels Catgutfadens Nr. 1.

Nach einer Stunde ist der Gang zwischen den Meserentialblättern infolge der Stauung gut sichtbar. Es werden jetzt ca. 0,3 ccm Schweineserum bzw. bei den nicht sensibilisierten Tieren 0,3 ccm Meningokokkenfiltrat in den Gang injiziert (sehr dünne Recordnadel Nr. 18—20). Anlegung einer zweiten Ligatur oberhalb der Einstichstelle, um ein Ausfließen der Injektionsflüssigkeit und des gestauten Pankreassaftes zu verhindern. Die Ligatur wird zweckmäßigerweise schon vor der Injektion locker angelegt und dann geschlossen. Die erste Unterbindung wird gelöst, die zweite bleibt 3—4 Stunden liegen, damit im gestauten Gang eine Resorption stattfinden soll und wird dann entfernt. Rückverlagerung des Dickdarmes und provisorischer Verschluß der Bauchhöhle durch einige Situationsnähte und Abdeckung durch kochsalzgetränkte, warme Tücher.

Nachspritzen von 0,5—1,0 ccm Pernokton während der Zeit (3—4 Stunden), spätestens vor dem endgültigen Verschluß der Bauchhöhle, ist erforderlich.

Nach Lösung der Ligatur und Revision der Bauchhöhle Verschluß durch Serosanaht ((Peritoneum + Muskulatur und Fascie) mit dünnen Seidenknopfnähten. Er muß besonders sorgfältig erfolgen, um Einreißen der Nähte und Darmprolaps zu verhindern.

Versuchsergebnisse

Tabelle Ia.

Wie wirkt sich die alleinige Unterbindung des

Kan. Nr.	Behandlung	Tot, getötet Std. post oper.
100	Unterbindung des Dukt. pank.	Tot, 32
8	Unterbindung des Dukt. pank.	Lösung der Unterbindung, n. 5 Tagen. Dabei Einreißen d. Dukt. Tier daraufhin getötet

Beurteilung: Die Unterbindung beim nüchternen Tier hat eine Erweiterung des Ganges zu Folge und einen bindegewebigen

Verschluß der Hautwunde mit Michelschen Klammern. Jodtinktur. Anlegung eines Verbandes ist zwecklos, da er von den Tieren abgerissen wird.

Dann erfolgt intrakutane Injektion von 0,1—0,2 ccm Meningokokkenfiltrat zur Erzeugung einer Primärreaktion in der Haut.

Wichtig ist, daß die Tiere während der ersten Stunden nach der Operation in einem warmen Raum verbleiben.

Durchschnittlich 24 Stunden nach der Operation bzw. nach der i. c-Injektion als günstigster Zeitpunkt zur Auslösung des Shwartzman-Phänomens erfolgt intravenöse Reinjektion von 0,5—2,5 ccm Meningokokkenfiltrat. (Bei sensibilisierten Tieren möglichst geringe Dosis).

Beobachtung des Tieres bis die Shwartzman-Reaktion an der i. c. Testinjektionsstelle ersichtlich geworden ist. Tötung des Tieres durch Nackenschlag. Herausnahme des Pankreas mit der benachbarten Darmschlinge, Aufspannen auf Filtrierpapier und Einlegen in Petrischale mit 4% isotonischem Formalin.

Die anschließende histologische Untersuchung und Beurteilung erfolgte im Pathologischen Institut der Universität Würzburg durch Herrn Prosektor Priv.-Dozent Dr. Erich Müller.

in Tabellen.

Ductus pankreatikus auf das Pankreas aus?

Ergebnis	
Makroskopisch	Mikroskopisch
Ileus!	Leichte trübe Schwellung, deutliche Stauung (venöser etwas erweiterter Duct. pankr., ger. oberflächliche Endzündung im Fettgewebe. Diagnose: Beginnende Peritonitis.
Verdickt. Pankreas	Erweiterter Gang mit peripherer Granulationsgewebsbildung um den Gang. Beginnender Umbau der benachbarten Läppchenabschnitte. Diagnose: Unspezifisch granulierende Entzündung.

Umbau, der dem Gange benachbarten Läppchenabschnitte. Nekrosen oder Blutungen sind nicht zu beobachten.

Tabelle Ib.

Gangunterbindung und nachfolgende

Kan. Nr.	Behandlung	i. v. Erfolginj. Std. p.oper.	i. v. Erfolginj. Filtr. in ccm	Tot, getöt. Std. p. inj.	Haut Shw.
612	Unterbindung des D.p.	19	5	4 tot	
345	Unterbindung des D.p.	42	4	48 tot	
80	Unterbindung des D.p. Lösung der Untbg. nach 6 Tagen	168	5	25 getöt.	neg.

Beurteilung: Im Gegensatz zu normalen Tieren, denen 5 oder 6 ccm des gleichen Filtrates bei anderen Versuchen gespritzt wurden und die am Leben blieben, starben zwei Tiere, bei denen der Pankreasgang unterbunden war. Bei ihnen waren nach der

intravenöse Bakterienfiltratinjektion.

Ergebnis Pankreas	
Makroskopisch	Mikroskopisch
Kleine flächenhafte Blutungen an der Unterbindungsstelle	Teilweise erhaltene Läppchenzeichnung, mit gut ausgebildeten Langh. Inseln, ohne Stauungserscheinungen. In der Nachbarschaft mitunter umschriebene Stauungsblutungen zunächst z. T. im Fettgewebe bei erhaltener Läppchenzeichnung. Außerdem finden sich größere Bezirke mit Blutungen, ausgedehnten zentralen Läppchennekrosen und mäßiger Leukocytendurchsetzung, vor allem in den Randbezirken. Teilweise Zerfallserscheinungen an Leukocyten. Keine stärkeren Leukocytenthromben in den Gefäßen. Außerdem Fettgewebsnekrosen. Diagnose: Stauung und Fermentnekrose. Shwartzman-Reaktion.
An der Unterbindungsstelle kleine weißliche Stäbchen. Pankreas dunkelblau-rot verfärbt	Ziemlich gleichmäßige Nekrose des gesamten Pankreasgewebes (postmortale Autolyse?), vereinzelte Blutungen im Läppchen. Viele Kerntrümmer (offensichtlich von untergehenden Pankreaszellen). Keine Leukocytenthromben und leukocytäre Infiltrate. Diagnose: Autolyse und Blutungen.
Grauweißlich verdicktes Pankreas	Gestauter erweiterter D.p. Deutliche Bindegewebsbildung an der Läppchenperipherie und zwischen den Läppchen. Zellreiches jugendliches Bindegewebe. In vielen Partien, besonders den Randzonen und benachbartem Fettgewebe, gefäßreiches Granulationsgewebe. Läppchenstruktur wie bei chronischer Speicheldrüsenentzündung. Keine Inselstruktur mehr. Diagnose: Unspezif. granulierende Entzündung.

intravenösen Injektion Leukocytenthromben, Blutungen und Läppchennekrosen im Pankreas festzustellen. Ein drittes Tier zeigte dagegen keine Veränderungen, die auf eine Einwirkung des intravenösgespritzten Filtrates zurückgeführt werden konnten.

Tabelle II.

Läßt sich nach Bakterienfiltratinjektion in den Duktus pankreaticus Nekrose am

Kan. Nr.	Behandlung	i. v. Erfolginj. Std. p.oper.	i. v. Erfolginj. Filtr. in ccm	Tot, getöt. Std. p. inj.	Haut Shw.
88	Unterb. des D.p. 0,2 ccm Mengkf. in D.p.inj.	24	4	24 Tötg.	neg.
24	Unterb. des D.p. 0,3 ccm Mngkf. in D.p.inj.	25	4	24 tot	+
25	Unterb. des D.p. 0,3 ccm M.F. in D.p.inj. Lösung n. 3 Std.	40	4	24 getöt.	+
26	Unterb. des D.p. 0,3 ccm M.F. in D.p.inj. Lösung n. 3 Std.	32	4	1 „Shock“ tot	neg.
28	Unterb. des D.p. 0,2 ccm M.F. in D.p.inj. Lösung n. 3 Std.	32	4	15 tot	neg.

Beurteilung: Bei den 5 Versuchstieren ergab die histologische Untersuchung ein positives Ergebnis im Sinne der Fragestellung. Das heißt die Anwesenheit (und wohl auch Resorption) von Bakterienfiltrat im Duktus pankreaticus scheint sich im Sinne einer Primärreaktion am benachbarten Pankreasgewebe auszuwirken. In dieser Gewebszone treten nach intravenöser Filtratinjektion hämorrhagische Nekrosen auf wie in den klassischen Hautversuchen. Allerdings sind die Veränderungen in dem Pankreasversuch noch nicht so hochgradig wie an der Haut.

und nachfolgender intravenöser Filtratinjektion eine hämorrhagische Pankreas erzeugen?

Ergebnis Pankreas	
Makroskopisch	Mikroskopisch
Pankreas verdickt	Stark erweiterter Gang mit reichlich Leukocyten im Gang. In der Umgebung geringe Granulationsgewebsbildung. Oedem. Diagnose: Fragl. Shwartzman-Reaktion.
Pankreas verdickt geringe Blutungen	Auffallend stark erweiterter Gang mit peripherer Nekrose der Wand und der Umgebung. Hochgradige leukocytäre Demarkation. Oedem und Fibrin, zu äußerst Fibrinablagerung. Keine stärkere Blutung. Diagnose: Shwartzman ähnliche Reaktion?
Pankreas verdickt keine Blutungen Nierenblutungen	In der Nähe des Ausführungsganges Oedembildung. Auflockerung des Bindegewebes und leichte Bindegewebsvermehrung. Reichlich Entzündungszellen. Diagnose: Etwas stärkere leucytäre Reaktion, ganz geringe Blutungszone, kein ausgesproch. Shwartzmantyp.
Pankreas verdickt	Keine Gangerweiterung, keine nennenswerte Oedembildung im angrenzenden Bindegewebe. Mäßige Leukocytose. Auch in den Läppchen vereinzelt. Leukocytenansammlung in den Gefäßen. Keine Blutungen, keine Nekrosen. Diagnose: Geringe Shwartzman ähnliche Reakt. im Abschwemmungsgebiet.
Petechiale Blutg. d. Darmserosa. Fettgewebsnekrose i. P.	wie bei 24. Diagnose: Shwartzman ähnliche Reaktion?

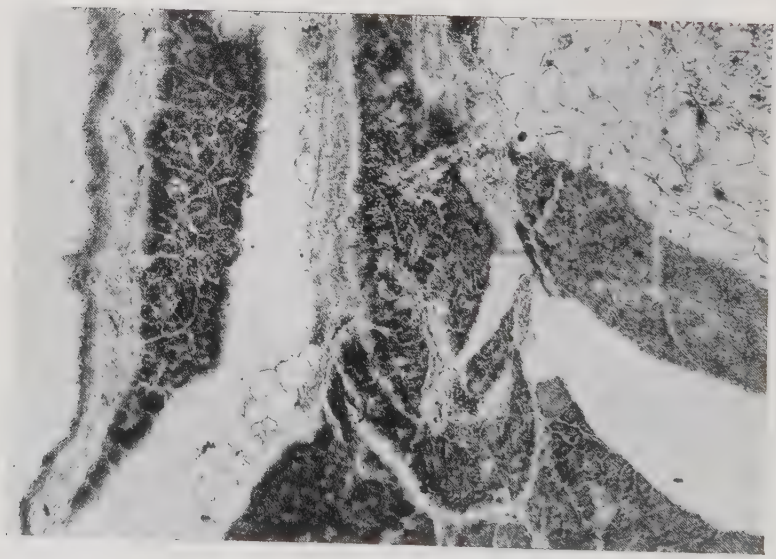
Die beiden Kontrolltiere ohne i. v. Filtratinjektion (s. folgende Tabelle) zeigten nur das Bild einer uncharakteristischen Entzündung, ohne Blutungen, ohne Nekrosen. Die Einwirkung von Bakterienstoffwechselprodukten auf das Pankreas schafft die Vorbedingung dafür, daß sich Bakteriengifte von der Blutbahn her auswirken können (hämorrhagische Nekrose).

Reitano und Loi (69) gelang es, bei Kaninchen ein Shwartzman-Phänomen (hämorrhagische Nekrose) im Pankreas hervorzurufen durch Injektion von Typhusbazillenfiltrat in die Pankreasgegend und intravenöse Reinjektion nach 24 Stunden.

Kontrollen zur **Tabelle II.**

Injektion in den D.p. ohne nach

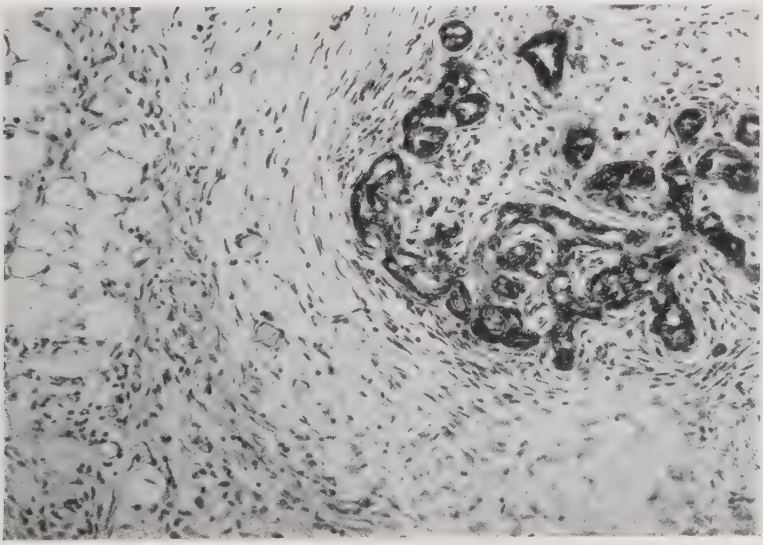
Kan. Nr.	Behandlung	i. v. Erfolginj. Std. p. oper.	i. v. Erfolginj. Filtr. in ccm	Tot, getöt. Std. p. inj.	Haut Shw.
27a	Unterb. des D.p. 0,3 ccm M.F. in D.p.			8 Tage Tötg.	
224	Unterb. des D.p. 0,3 ccm Nacl. in D.p.			9 Tage Tötg.	



Normales Pankreas.

folgender i. v. Filtratinjektion.

Ergebnis Pankreas	
Makroskopisch	Mikroskopisch
Pankreasgang verdickt	Sehr erweiterter Gang, angefüllt mit abgestoßenen Epithelien u. vielen Leukocyten, besonders Eosinophilen. Die Umgebung des Gangsystems und des übrigen Pankreasgewebes zeigt keine frische entzündliche Veränderungen, sondern nur die üblichen stauungsbedingten Granulations- u. -Bindegewebsbildung. Diagnose: Unspezif. eitrige (Gang) und granulierende Entzündung.
	Erweitertes Gangsystem, spärl. Läppchen mit starker Bindegewebs- und -Granulationsentwicklung. Meist eosinophile Leukocyten und Rundzellen. Keine Blutungen, keine Nekrose, kein Leukocytenzerfall. Diagnose: Unspezif. granulierende Entzündung.



Nr. 80. Einfache Unterbindung des Duktus pankreatikus und Lösung der Unterbindung nach 6 Tagen. Das Tier wurde nach weiteren 25 Std. getötet. Unspezifische chronisch granulierende Entzündung mit starker Bindegewebsentwicklung und Atrophie der Läppchen.

Tabelle IIIa.

Erzeugung einer allergischen Reaktion im Pankreas bei sensibilis.

Kan. Nr.	Vorbehandlung Sensibilisierg.	jetzige Behandlung	Tot, get. Std. p. inj.	Haut Shw.
7	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.Ser. in D.p.	24 tot	neg.
31	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.Ser. in D.p. Lösung d. Utbg. n. 5 Std	47 get.	neg.
32	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.S. i. D.p. Lösg. d. Utbg. n. 5 Std.		+
108	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.S. in D.p. Lösg. d. Utbg. n. 4 Std.	57 get.	
109	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.S. in D.p. Lösg. n. 4 Std.	80 get.	

Beurteilung: Durch diese Versuche gelang es, allergische Reaktionen in verschiedenen starkem Ausmaß zu erzielen. Auffal-

Tieren durch Reinjektion des Antigens in den Duktus pankreatikus.

Ergebnis Pankreas	
Makroskopisch	Mikroskopisch
Darmprolaps. Pankr. geringfügig verdickt	Mäßige erweiterte Gangsysteme, noch keine Unterbindungszirrhose, starke perivaskuläre Leukocytenmäntel und leukocytäre Infiltrate im interlobären Fettgewebe. Ferner Fermentnekrosen. Außerdem an einzelnen Stellen ausgedehnte Blutungen und Nekrosen mit starkem Leukocytenzerfall. Diagnose: Hämorrhag. Arthus. (Shwartzmanähnl.).
Pank. hyperämisch Stäbchenförm. Fettgewebsnekrosen. Blutungen	Ganz gering erweiterte Gangsysteme, keine Blutungen. Keine Nekrosen. Diagnose: o. B.
	Lebt.
Pankr. o.B. Nekrosen in der Inj.Stelle	Ausgedehnte Fermentnekrose. Leukocytäre Reaktion im Interstitium und in der Nähe der Gänge. Keine Blutungen. Die Fermentnekrose durch ausgedehnte Leukocytenwälle demarkiert. Diagnose: Starker Arthus.
Pankr. wenig verd. und gerötet	Starke diffuse und intertitielle leukocytäre Reaktion. An einer Stelle auch beginnende Nekrose sowie vereinzelt kleine Blutaustritte. Diagnose: Verstärkte, an einzelnen Stellen etwas hämorrhagische Arthus'sche Reaktion.

lend war, daß die Tiere infolge dieser Reaktionen nicht zugrunde gehen müssen.

Tabelle IIIb.

Wie wirkt sich Bakteriengift von der Blutbahn

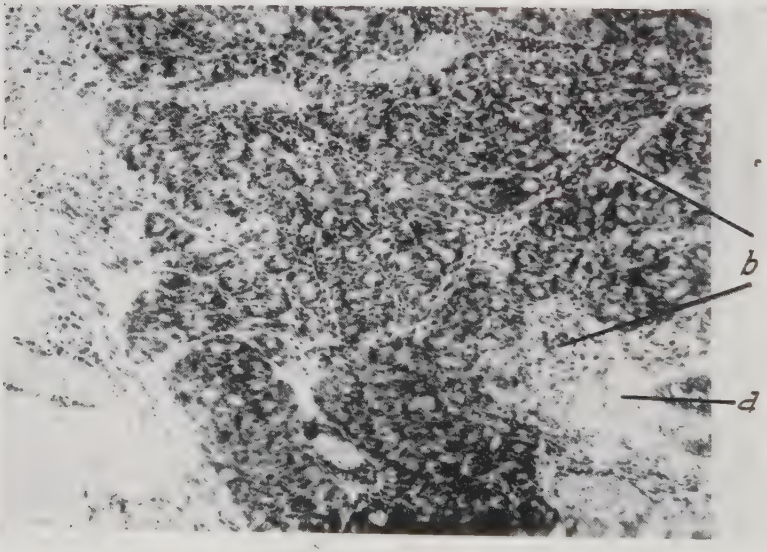
Kan. Nr.	Vorbehandlung Sensibilisierg.	jetzige Behandlung	i. v. Erfolginj. Std p.oper.	i. v. Erfolginj. Filtr. in ccm	Tot, get. Std. p. inj.	Haut Shw.
176	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.S. in D.p. Lösg. d. Untbg. n. 4 Std.	34	0,25	72 tot	+
44	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.S. in D.p. Lösg. d. Utbg. n. 4 Std.	43	1,5	3 tot	+
45	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.S. in D.p. Lösg. d. Utbg. n. 4 Std.	25	1,0	24 tot	+
47	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.S in D.p. Lösg. d. Utbg. n. 4 Std.	26	0,5	24 get.	+

her an einer allergischen Reaktion im Pankreas aus?

Ergebnis Pankreas	
Makroskopisch	Mikroskopisch
Pankr. schmutzig bläulich verfärbt	Blutungen und Fettgewebsnekrosen mit leukocytärer Reaktion. Diagnose: Keine sichere Shwartzman-Reaktion.
o. B.	Etwas gestaute Gefäße. Inselapparat auffallend schlecht erkennbar. Keine Nekrose, keine Blutungen. In einem regionären Lymphknoten leichte Lymphstauung. Diagnose: o. B.
Fettgewebsnekrose in Pankr. u. Netz.	Ausgedehnte Gangerweiterung, leukocytäre Reaktion (mäßig stark). Ausgedehnte Fettgewebsnekrose mit hochgradiger leukocytärer Demarkation. An einer umschriebenen größeren Zone Blutungen, Gewebsuntergang, leukocytäre Reaktionen, Chromatintrümmer, Fibrinablagerungen. Diagnose: Arthus + und an einer Stelle Shwartzman-Reaktion.
Verdickung und dunkelrote Verfärbung d. Pankr.	Pankreas-Anfangs- und -Endteil. Neben prall gefüllten Gefäßen ausgedehnte interstitielle vielfach aber auch ins Pankreas erfolgte Blutungen. An einer Reihe von Blutungsstellen leukocytäre Reaktion und zerfallende Leukocyten und umschriebene hyaline Fibrinmassen. Ferner finden sich Fettgewebsnekrosen mit stärkster leukocytärer Reaktion. Auch in einem regionären Lymphknoten Blutungen und beginnender Gewebsuntergang. Leukocytenthromben in den Gefäßen. Diagnose: Shwartzman-Reaktion.

Tabelle IIIb (Fortsetzung).

Kan. Nr.	Vorbehandlung Sensibilisierg.	jetzige Behandlung	i. v. Erfolginj. Std. P.oper.	i. v. Erfolginj. Filtr. in ccm	Tot, get. Std. p. inj.	Haut Shw.
107	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.S. in D.p. Lösg. d. Utbdg. n. 4 Std.	57	0,5	23 get.	+
1	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.S. in D.p. Lösg. d. Untbdg. n. 4 Std.	34	0,25	72 tot	+
6	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm in D.p.	42	2,5	24 tot	+



Ergebnis Pankreas	
Makroskopisch	Mikroskopisch
Pankreas verd., weißlich grau	Etwas erweiterte Gänge. Größere, umschriebene Fermentnekrose und reichlich Leukocytenzerfall. Im übrigen Gewebe mäßige Leukocytenreaktion. An einer Stelle etwas stärkere, hier auch kleinere Blutungen. Diagnose: Beginnende Shwartzman-Reaktion?
Verklebung. Nekrose, Verdickung d. Pankr.	Zieml. ausgedehnte Blutungen im Pankreasgewebe und im Interstitium mit starken leukocytären Reaktionen. Auch Untergangserscheinungen an Leukocyten. An einer Stelle deutlicher Leukocytenthrombus im Gefäß mit Zerfallserscheinungen. In einem benachbarten Lymphknoten beginnende Nekrose mit Leukocytenzerfall und Blutungen. Diagnose: Shwartzman-Reaktion.
Pankreasgang und Gewebe verdickt. Keine Blutungen	Mäßige Unterbindungszirrhose, ausgedehnte Nekrose der Gangwand und Umgebung. Starke leukocytäre Demarkation, ferner Fettgewebsnekrosen und sonstige Fermentnekrosen. Keine stärkere Blutungen. Im zugehörigen Lymphknoten Fibrinnekrosen. Diagnose: eitrig-nekrotisierende Entzündung.

Zu nebenstehender Abbildung.

Nr. 109. Serumsensibilisiertes Tier. Unterbindung des Duktus pankreatikus bei gleichzeitiger Injektion von 0,3 ccm des gleichen Serums in den Gang; Lösung der Unterbindung nach 4 Std., Tötung des Tieres nach weiteren 80 Std. Typ der Arthus-Reaktion. Bei *a* Randstelle des D.p. in der Umgebung Oedembildung. Bei *b* geringes interlobäres Oedem und leukocytäre Infiltrate.

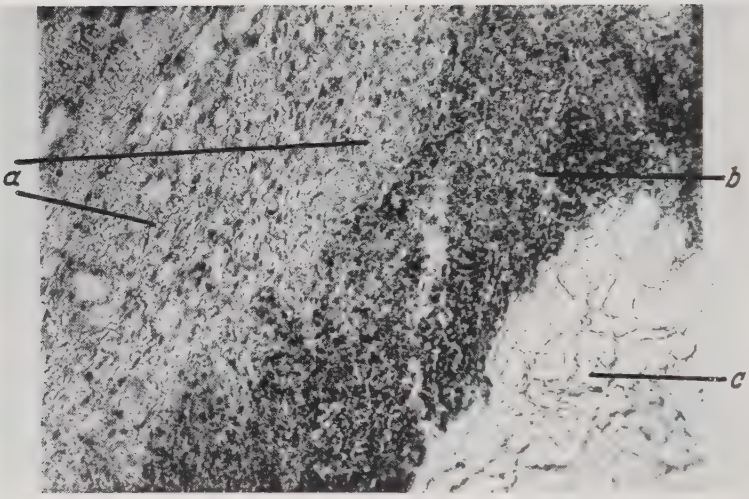
Tabelle IIIb (Fortsetzung).

Kan. Nr.	Vorbehandlung Sensibilisierg.	jetzige Behandlung	i. v. Erfolginj. p.oper. Std.	i. v. Erfolginj. Filtr. in ccm	tot, get. Std. p. inj.	Haut Shw.
27	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.S. in D.p.	24	2,5	18 get.	+
33	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.S. in D.p. Lösg. d. Untbdg. n. 5 Std.	23	2,0	4 tot	+
34	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.S. in D.p. Lösg. d. Untbdg. n. 5 Std.	23	2,0	4 tot	+
35	Sensibilisiert mit Schweineserum	Unterbindung d. D.p. 0,3 ccm Schw.S. in D.p. Lösg. d. Untbdg. n. 5 Std.	23	2,0	5 tot	+

Beurteilung: Während die allergische Reaktion allein den Tod der Tiere nicht herbeiführt, sterben diese Tiere alle (soweit sie nicht aus versuchstechnischen Gründen vorzeitig getötet wurden) wenn ihnen Bakterienfiltrat in verhältnismäßig kleiner Menge intravenös injiziert wird. Bei einem Teil der Tiere konnten typische z. T. sehr schwere hämorrhagische Nekrosen wie beim Shwartzman-Phänomen festgestellt werden.

Ergebnis Pankreas	
Makroskopisch	Mikroskopisch
Stäbchenförmige Fettnekrosen im Pankreas	Teilweise unverändertes Pankreasgewebe, außerdem hauptsächlich in der Nähe der Gänge ausgedehnte teils umschriebene, teils diffuse Hämorrhagien. Teilweise mit beginnender Gewebesnekrose. Leukocytäre Infiltrate und Leukocytenzerfall im Blutungsbereich. Außerdem eine anscheinend demarkierte Fermentnekrose. Diagnose: Shwartzman-Reaktion.
Massive Blutungen u. Hämorrhagien	Mäßig erweiterter Gang. In seiner Umgebung starke leukocytäre Infiltrate. Auch im Bindegewebe zwischen den Läppchen. Auf eine größere Gangstrecke hin im umgebenden Gewebe starke Blutungen. Leukocytenansammlung und Leukocytenzerfall. Kleine Gefäßthromben. Diagnose: Shwartzman-Reaktion.
Pankreas verdickt, keine Blutungen	Fermentnekrose. Keine Gangerweiterung. Vereinzelt Leukocytenschwärme, keine Leukocytenthromben, keine Nekrosen. Diagnose: Negativ.
Hyperämie des Pankreas	Teilweise umschriebene, hauptsächlich interstitiell starke leukocytäre Reaktion im interlobären Bindegewebe wie im Interstitium der Läppchen. Keine Blutungen, keine Nekrosen. Diagnose: Arthus-ähnliche Reaktion.

Die allergische Gewebsreaktion bereitet in noch ausgeprägterem Maße als eine Primärreaktion nach lokaler Bakterienfiltratapplikation günstige Vorbedingungen zur Auswirkung von Bakteriengift von der Blutbahn her.



Nr. 47. Serumsensibilisiertes Tier. Unterbindung des Duktus pankreatikus und Injektion des gleichen Serums in den Gang, Lösung der Unterbindung nach 4 Std. Nach 26 Std. 0,5 ccm Filtrat, i. v. injiziert; getötet nach weiteren 24 Std. Typ der Shwartzman-Reaktion.
Bei *a* starke Hämorrhagien, Leukocyteninfiltration und beginnende Gewebsnekrose. *b* Um Fettgewebsnekrosen besonders verstärkte Leukocyteninfiltrate. *c* Fettgewebsnekrose.

Zusammenfassung.

Die wichtigsten bisher im Schrifttum niedergelegten Versuchsergebnisse bei experimenteller Pankreatis sind folgende:

Zuerst wird die Entstehung einer Pankreatitis auf streng im Pankreas lokalisierte Ursachen wie z. B. Stauung des Sekretes, Wirkung des aktivierten oder nicht aktivierten Trypsins auf Gewebe und Gefäße des Pankreas, Einfluß der Lipase, Gefäßwanderkrankungen etc. zurückgeführt.

Weiterhin sollten Störungen des autonomen Nervensystems in Betracht kommen. Von Gallenwegen oder Darm ascendierende wie auch hämatogene Infektion des Pankreas können mitwirken. Außerdem konnte das Krankheitsbild durch eine im Pankreas selbst ablaufende allergische Reaktion (Antigen-Antikörperreaktion) erzeugt werden.

In eigenen Versuchen an Kaninchen sollte geprüft werden, ob es möglich sei, durch Injektion von Bakterienfiltrat von der Blutbahn her eine hämorrhagische Pankreatitis bzw. Pankreasnekrose zu erzeugen. Um eine elektive Auswirkung am Pankreas vorzubereiten, wurden verschiedene Eingriffe vorgenommen, die für sich allein keine tödlich verlaufende Pankreasschädigung hervorriefen.

1. In Übereinstimmung mit den verschiedenen Angaben im Schrifttum wurde festgestellt, daß einfache kurzfristige Unterbindung des Duktus pankreaticus im Hungerzustand keine wesentliche Veränderungen im Pankreas verursacht.

2. Bei langfristiger Gangunterbindung und nachfolgender i. v. Bakterienfiltratinjektion können Hämorrhagien und Nekrosen im Pankreas auftreten. Hierdurch kann der Tod der Tiere herbeigeführt werden.

3. Durch Bakterienfiltratinjektion in den Duktus pankreaticus (Primärreaktion) und nachfolgender i. v. Filtratinjektion können ebenfalls Hämorrhagien und Nekrosen auftreten (Sanarelli-Shwartzman-Hanger'sches Phänomen = S. S. H. Ph.).

4. Bei mit Schweineserum sensibilisierten Tieren kann durch Reinjektion von Schweineserum in den Duktus pankreaticus eine

allergische Reaktion im Sinne des Arthus-Phänomens erzeugt werden. Diese Reaktion klingt nach wenigen Tagen ab.

5. Injiziert man Tieren, bei denen eine nicht tödliche allergische Reaktion am Pankreas erzeugt wurde, Bakterienfiltrat intravenös, so kommt es zu einer massiven Verstärkung der allergischen Reaktion im Pankreas mit Auftreten ausgeprägter Hämorrhagien und schwerer Nekrose, wodurch der Tod aller Tiere herbeigeführt wird.

Die Versuche sollten einen Beitrag liefern zur Klärung der klinischen Beobachtung, daß ebenso wie an anderen Organen auch am Pankreas latente Schädigungen aufflammen und zu Hämorrhagien und Nekrosen führen können unter Einwirkung von Herd- oder Allgemeininfektionen (bzw. Intoxikationen).

Weitere Untersuchungen bei nicht nüchternen Tieren, und an Hunden, die insbesondere über das Verhalten der Pankreasfermente Aufschluß geben sollen, sind an der Klinik im Gang.

Literaturverzeichnis.

1. Abrami, Richet et Saint Girons: Compt. rend. de Soc. de Biol. 169, 1911. et Sém. méd. 1910.
2. Albus, G.: Das Shwartzman-Phänomen in seiner Bedeutung für die ärztliche Praxis. Zbt. f. inn. Med. Nr. 40, 1937.
3. — Ein Beitrag zum Shwartzman-Phänomen. Ztsch. f. Imm. Forsch. H. 6, 1938.
4. Apitz, K.: Über hämorrhagische Hautreaktionen nach örtlicher Umstimmung. Ztschr. f. die ges. exp. Med. Bd. 89, H. 5—6, 1933.
5. — Die Wirkung bakterieller Kulturfiltrate und Umstimmung des gesamten Endothels beim Kaninchen. Virch.Arch. Bd. 293, 1.
6. Baló, J.: Zur Frage der Entstehungsursache der Pankreasnekrose. Beitr. path. Anat. 92, Nr. 14, 1933.
7. Berger, W.: Referat über die geweblichen Äußerungen der Allergie. Vrhdlg. der dtsch. path. Ges. 30 Tg., Sept. 1937, 5.
8. v. Bergmann, G.: Die Todesursache bei acuten Pankreaserkrankungen. Z. f. exp. Path. und Ther. Bd. 3, 401, 1906.
9. — Interistisches Korreferat zur Chirurgie des Pankreas. Arch. klin. Chir. 148, 388, 1927.
10. — Klinik der Krankheiten der Leber und Gallenwege. Lehrb. d. inn. Med. J. Springer, 1931, Bd. 1, 814.
11. Bernard, Cl.: Mémoires sur le pancréas et sur le rôle du suc pancréatique dans les phénomènes digestifs. Paris 1856.
12. Bessau, G. u. Schwenke, J.: Über die lokale Diphteriebazillenreaktion beim Menschen. Mschr. Kindhlk. 13, 1916.
13. Bordet, P.: L'allergie non spécifique. Ann. de. l'Inst. Pasteur. 56, 325, 1936.
14. — L'allergie á la tuberculine. Ann. de l'Inst. Pasteur. 57, 378, 1936.
15. — Le phénomène de Shwartzman. Ann. de l'Inst. Pasteur. 57, 357, 1936.
16. Brocq, P. et J. Varangot: A propos de la pathogénie des lésions dites pancréatite hémorragique, infarctus du pancréas ou nécrose aiguë du pancréas. Mém. acad. Chir. 63, Nr. 24, 947, 1937.
17. Carnot: Zit. n. Brocq et Varangot.
18. Chabrol: Les pancréatites dans les affections du foie. Thése de Paris 1910.
19. Couvelaire, R. et D. Bergeton: Les pancreátites anaphylactiques. Quelques resultats expérimentaux sur la genèse des oedèmes aigus et des hémorragies pancréatiques. Cmpt. rend. des Seances de la Soc. de Biol. II, 1435, 1933.
20. — et Gregoire: Acad. de Chir. 6 Nov. 1935; Journ. int. de Chir. 11 Dec. 1935.
21. Doerr, R.: Allergische Phänomene. Hdb. der norm. u. path. Phys. XIII, 650, 1929.
22. — Allergie und Anaphylaxie. Hdb. der path. Mikr. Bd. I, 1929.
23. Eppinger, H.: Zur Pathogenese der Pankreasfettgewebsnekrose. Z. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 2, 216, 1906.
24. Fabiani, G.: Applications des rapports du phénomène d'Arthus et du phénomène de Shwartzman. Compt. rend. Soc. Biol. Nr. 6, 536, 1938.

25. Flexner: Transact. of the Congr. of An. Phys. and Surg. 1903.
26. Gracia, A. et R. Linz: Notes préliminaires sur le phénomène de Shwartzman. Compt. rend. Soc. Biol. 106, 1290, 1931.
27. — Phénomène de Shwartzman et toxicité primaire. C. r. S. Biol. 106, 1293, 1931.
28. — La transmission passive du phénomène de Shwartzman. C. r. S. Biol. 106, 234, 1931.
29. — Phénomène de Shwartzman et anaphylaxie. C. r. S. Biol. 106, 236, 1931.
30. — Nouvelles recherches sur les relations du phénomène de Shwartzman avec l'anaphylaxie. C. r. S. Biol. 106, 902, 1931.
31. — Le phénomène de Shwartzman dans les injections cutanées. C. r. S. Biol. 106, 1579, 1931.
32. — Du temps minimum nécessaire á la préparation de la peaux au phénomène Shwartzman. C. r. S. Biol. 106, 1580, 1931.
33. Guleke, N.: Über die experimentelle Pankreasnekrose und die Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen. Arch. kl. Chir. Bd. 78, 845, 1906.
34. — Über die experimentelle Pankreasnekrose und die Todesursache bei akuten Pankreaserkrankungen. Arch. kl. Chir. Bd. 85, 1908.
35. Hanger, F. M.: Die Wirkung der i. v. Injektion von Bakterienfiltrat auf Hauttest und örtliche Infektion. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 775, 1927/28.
36. — Allergische Reaktion durch Antigen bei Kaninchen. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 230, 1927/28.
37. — Entzündung im Immungewebe. Journ. exper. Med. 52, 485, 1930.
38. Hemprich, R.: Zur Frage der experimentellen Glomerulonephritis. Z. exp. Med. 95, 304, 1935.
39. Heß, O.: Die Ausführungsgänge des Hundepankreas. Pflüg. Arch. 118, 536, 1907.
40. — Pankreasnekrose und chronische Pankreatitis (klinisch und experimentell). Grenzgbt. Med. u. Chir. Bd. XIX 637, 1908.
41. Hildebrand: Über Experimente am Pankreas für Erzeugung von Fettnekrosen. Ztrbl. f. Chir. 22, 297, 1895.
42. — Neue Experimente zur Erzeugung von Pankreatitis hämorrhagica und von Fettnekrosen. Arch. f. Chir. 57, 435, 1898.
43. Hlava: Zit. n. Hildebrand.
44. Horster, H. und E. Müller: Über die Beeinflussungsmöglichkeiten lokaler allergischer, toxischer und bakterieller Gewebsschäden von der Blutbahn aus. (Ein Beitrag zur Auswirkungsmöglichkeit von Fakolinfekten). Vhdlg. der dtsch. Path. Ges. 30 Tg. 1937.
45. Horster, H.: Allergie, Parallergie und vegetatives System. Med. Welt Nr. 50, 1937.
46. Hückel, R.: Überrasehend zum Tode führende Glomerulonephritis. Beitr. z. Path. An. u. z. allg. Path. Bd. 100, H. 2, 1938.
47. Keller, W.: Die Parallergie und ihre klinische Bedeutung. D. M. W. I, 307, 1928.
48. Knepper, R.: Über die Lokalisierung der experimentellen allergischen Hyperergie. Virch. Arch. Bd. 297, 364, 1936.
49. Körte, W.: Die chirurgische Krankheit des Pankreas. Stuttgart 1898.
50. — Über Operationen am Choledochus wegen Verengerung durch Narben oder Carcinom, nebst Bemerkungen über normales Pankreassekret. Arch. kl. Chir. Bd. 71, 1049, 1903.
51. — Die Chirurgie des Pankreas. Hdb. d. prakt. Chir. 1907.
52. Kusunoki, T.: Experimentelle Studien über die akute Pankreatitis, insbesondere über den Einfluß des autonomen Nervensystems. Arch. f. Chir. 185, 614, 1936.

53. Lazarus, P.: Beitrag zur Pathologie und Therapie der Pankreaserkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der Cysten und Steine. Z. f. kl. Med. Bd. 51, 95 u. 521, 1904 und Bd. 52, 146 u. 381, 1904.
54. Lepine: Zit. n. Brocq et Varangot.
55. Letterer, E.: Experimentelle Beobachtungen über allergische Reaktionen am lebenden Glomerulus des Frosches und ihre Beziehung zur akuten Glomerulonephritis. Ztbl. Path. 58, 121, 1933.
56. v. Linhardt, S. R.: Beitrag zur Kenntnis der akuten Pankreasnekrose. Frankf. Z. Path. 33, 14, 1926.
57. de Lucia, P. et M. Torella: Ricerche sulla pancreatite emorragica acuta sperimentale. Cl. med. ital. Nr. 67, 200, 1936.
58. Masugi, M.: Über das Wesen der spezifischen Veränderungen der Niere und der Leber durch das Nephrotoxin bzw. das Hepatotoxin (zugleich ein Beitrag zur Pathogenese der Glomerulonephritis und der eklamptischen Lebererkrankungen). Beitr. Path. An. 91, 82, 1933.
59. — Über die experimentelle Glomerulonephritis durch das spezifische Antinierenserum. Beitr. Path. An. 92, 429, 1934.
60. Mayer, A.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die ascendierende und metastatische Infektion der Bauchspeicheldrüse. Z. exp. Path. u. Ther. 20, 215, 1919.
61. Moro, E. u. W. Keller: Tuberkulöse Hautallergie nach intrakutaner Simultanimpfung von Tuberkulin und Kuhpockenlymphe. D. M. W. I. 1015, 1925.
62. — Zur Analyse der Hautallergie nach kombinierter Impfung mit Tuberkulin und Kuhpockenlymphe. D. M. W. I, 433, 1926.
63. — Über die Parallergie. Kl. Wschr. I, 1, 1935.
64. v. Pirquet, C.: Allergie. J. Springer 1910.
65. Pohl, C.: Die Lokalreaktion mit Diphterie-Formoltoxoid. Mschr. Kindhlk. Bd. 65, H. 4, 5, 1936.
66. Pop, A. J. Nitzescku u. G. Jamanti: Experimentelle Pankreasnekrose. Arch. f. Chir. 180, 641, 1934.
67. Popper, H. L.: Zur Pathogenese der akuten Pankreaserkrankungen und der perforationslosen galligen Peritonitis. Med. Kl. 40, 1384, 1932.
68. — Die Pathogenese der akuten Pankreaserkrankungen. Wien. kl. Wchr. 10, 1934.
69. Reitano, R. e L. Loi: Il fenomeno di Sanarelli-Shwartzman nel pancreas. Boll. soc. ital. Biol. sper. 9, 126, 1934.
70. Rewbridge, A. G.: Fat nekrosis in bite peritonitis experimental study. Arch. of. Path. 12, 70, 1931.
71. Rich, A. R. and G. L. Duff: Experimental and pathological studien on the pathogenesis of acute hemorrhagic pancreatitis. Dep. of. Path. Bull. Hopkins Hosp. 58, 212, 1936.
72. Rogers, W. N.: Allergisch-hyperergische (rheumatische) Krankheit mit ausschließlich mesenchymalen Veränderungen im Bereiche von Leber, Pankreas, Milz und Herzen. Ausgang in akute hämorrhagische Pankreasnekrose. Zblt. f. allg. Path. 64, 51.
73. Rosenbach, jun.: Experimenteller Beitrag zur Wirkung des Trypsins auf die Gefäße. Arch. f. kl. Med. 93, 279, 1910.
74. Sanarelli, G.: La cholera experimentelle. Ann. Inst. Pasteur 38, 11, 1924.
75. Schweizer: Zit. n. Brocq et Varangot.
76. Seidel, H.: Klinische und experimentelle Beiträge zur akuten Pankreasnekrose. Brun's Beitr. z. kl. Chir. 85, 239, 1913.
77. Shwartzman, G.: Lokale Hautreaktivität für verschiedene Kulturfiltrate. Kl. Wschr. Bd. 9, 1925 u. 1947, 1930.
78. — Concerning the specifity and nature of the phenomen of local skin reactivity to various bacterial filtrates. J. exp. Med. 51, 571, 1930.

79. — The phenomen of local skin reactivity to bacterial filtrates: Elicitation of local reactivity by way of the vascular system. J. exp. Med. 62, 621, 1935.
80. Silvestrie: Zit. n. Brocq et Varangot.
81. Tower, E. L.: The pathologic physiology of experimental gangrenous pancreatitis. J. of the Americ. med. Assoc. 86, Nr. 15, 1926.
82. Trinkas, M.: Sulla produzione sperimentalle della necrosi acuta del pancreas attraverso la via arteriosa. Giorn. clin. med. 13, Nr. 1, 41, 1932.
83. Tzuji, S.: Ein Beitrag zur Frage der immuncytotoxischen Glomerulonephritis. Beitr. Path. Anat. 98, 425, 1937.
84. Weis, A.: Weitere Beiträge zur Frage der experimentellen Glomerulonephritis. Beitr. Path. Anat. 96, 111, 1935.

Lebenslauf.

Am 17. März 1913 bin ich, Calliope Pant. Poulikakos, geb. Aslanis, in Konstantinopel geboren. 1930 bestand ich das Abitur am 6. Gymnasium zu Athen. 1932 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Athen. 1935, nach bestandenem Physikum, erhielt ich auf Grund einer Leistungsprüfung ein Stipendium von der Universität Athen, um mein Studium in Deutschland fortzusetzen. Drei Semester (W.S. 1935/36 bis W.S. 1937) studierte ich an der Universität München und ein Semester (S.S. 1937) in Würzburg. Die vorliegende Arbeit fertigte ich im Bakteriologischen Laboratorium der Medizinischen Klinik der Universtät Würzburg an.

Herrn Priv.-Dozent Dr. med. H. Horster spreche ich für die Überlassung des Themas und seine Anregungen zu dieser Arbeit meinen aufrichtigsten Dank aus. Ebenso danke ich Herrn Prosektor Priv.-Doz. Dr. E. Müller für die pathologisch-histologischen Untersuchungen.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfaßt und keine anderen als die angegebenen Quellen benutzt habe.

Diese Arbeit, sowohl mein Studium in Deutschland, wurde durch ein Stipendium der Universität Athen — Stiftung Ioannou Kontoleontos — ermöglicht.